

Mittheilung aus dem pharmaceutisch-chemischen Institut  
der Universität Marburg.

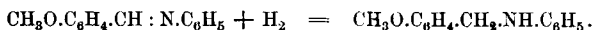
---

Ueber ein neues Verfahren zur Darstellung von  
p-Alkyloxybenzylanilin und dessen Homologen;

von *Paul Fritsch*.

(Eingelaufen am 29. December 1900.)

Nach den Untersuchungen von O. Fischer und seinen Schülern<sup>1)</sup> liefern die Condensationsproducte aromatischer Aldehyde mit primären aromatischen Aminen bei der Reduction mit Natrium und Alkohol die entsprechend substituirten secundären Amine; aus Anishydranilid z. B. entsteht Anisylanilin nach der Gleichung:



Es erschien nicht ausgeschlossen, das Anisylanilin und andere analog substituirte Aniline und Homologe desselben mittelst Formaldehyd zu erhalten. Diesbezügliche Versuche waren bereits unternommen, als beim Studium der Patentliteratur eine bis dahin übersehene Patentanmeldung<sup>2)</sup> zu meiner Kenntniss gelangte, nach welcher Anhydroformaldehydanilin mit Phenol zu Oxybenzylanilin condensirt werden kann; die Condensation erfolgt nach den Angaben der Patentschrift durch Erhitzen der Componenten auf dem Wasserbade oder durch längere Einwirkung von Chlorzink oder Alkaliphenolat bei gewöhnlicher Temperatur.

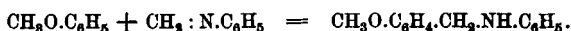
Schon mehrfach hatte ich bei Versuchen zur Condensation von Aldehyden mit Phenoläthern mittelst Schwefelsäure die

---

<sup>1)</sup> Ber. d. deutsch. chem. Ges. **19**, 748 und diese Annalen **241**, 328.

<sup>2)</sup> Patentanmeldung 10678 der Farbwerke Höchst a. M. vom 12. März 1898: Verfahren zur Darstellung von Oxybenzylanilin und Homologen.

Beobachtung gemacht, dass das Gelingen der Condensation und die Ausbeute an Condensationsproduct abhängig ist von der Concentration der Schwefelsäure, weil bei Verwendung einer zu starken Schwefelsäure Sulfurirung der Phenoläther bzw. der Condensationsproducte erfolgt. In Berücksichtigung dieser Beobachtung wurden nun Versuche zur Condensation von Anhydroformaldehydanilin mit Anisol mittelst Schwefelsäure von verschiedener Concentration in Angriff genommen. Dabei ergab sich als Hauptproduct der Reaction *p*-Methoxybenzylanilin oder Anisylanilin nach der Gleichung:



Als Nebenproduct entsteht in geringer Menge Dianisylmethan,  $\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{.OCH}_3)_2$ . Anisol, im Ueberschuss angewendet, wird in grösserer oder geringerer Menge zurückgewonnen; ein Theil des Anisols geht durch Sulfurirung verloren. Aus der beistehenden Tabelle

Schwefelsäure $\text{H}_2\text{SO}_4$	Dauer	Anisylanilin	Verlust an Anisol	Dianisylmethan
80 pC.	2 Tage	64 pC.	23,5 pC.	7 pC.
83,5 pC.	1 Stunde	61,5 pC.	30,5 pC.	5,5 pC.
	1 Tag	70,5 pC.	41 pC.	—
	3 Tage	47,5 pC.	64 pC.	—
87 pC.	1 Stunde	62,5 pC.	31,5 pC.	5,5 pC.
90 pC.	1 Stunde	58 pC.	53,5 pC.	3,5 pC.

ergiebt sich, dass eine Schwefelsäure von ungefähr 83,5 pC. Gehalt an  $\text{H}_2\text{SO}_4$  bei eintägigem Stehen des Reaktionsgemisches die beste Ausbeute liefert; die quantitativen Ergebnisse bleiben annähernd dieselben bei Verwendung von Formaldehyd-*o*-toluidin. Wird, bei gleichbleibenden Reaktionsbedingungen, mit Phenetol an Stelle von Anisol condensirt, so sind auffallender Weise die Ausbeuten an Phenetylanilin und -*o*-toluidin erheblich geringer; sie betragen nur 48,5 pC. Phenetylanilin bzw. 42 pC. Phenetyl-*o*-toluidin.

## Experimenteller Theil.

### I. Darstellung der alkyloxybenzylirten Amine.

Die Darstellung kann in der Weise erfolgen, dass man

a. entweder das Anhydroformaldehydamin in das Gemisch von Phenoläther und Schwefelsäure allmählich einträgt,

b. oder dass man durch Schütteln von Phenoläther und Amin mit der käuflichen Formaldehydlösung eine Lösung des Anhydroformaldehydamins in Phenoläther herstellt und diese in die Schwefelsäure einlaufen lässt; die zur Condensation dienende Schwefelsäure wird durch ein Rührwerk in ständiger Bewegung gehalten und durch Eiswasser gekühlt.

Arbeitet man nach der unter b skizzirten und, ihrer Einfachheit wegen, vorzuziehenden Methode, so empfiehlt es sich der Schwefelsäure, um Erstarren zu vermeiden, etwas Anisol beizumischen und die Lösung des Anhydroformaldehydamins in Phenoläther möglichst rasch nach ihrer Bereitung eintropfen zu lassen, weil anderenfalls bei längerem Stehen dieser Lösung feste Substanz sich abscheidet. Beim Einfallen der Tropfen in die Schwefelsäure beobachtet man, wenn auch nicht immer, die Abscheidung weisser Flocken, welche beim Rühren rasch in Lösung gehen. Die Temperatur der Mischung wird am besten zwischen 5—10° gehalten. Nach ein- bis zweitägigem Stehen bei niederer Temperatur wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen. Der sauren Flüssigkeit wird unveränderter Phenoläther und als Nebenproduct entstandenes Dialkyloxydiphenylmethan durch Extraction mit Aether entzogen; nach dem Verdampfen des Aethers wird der Rückstand mit Wasserdampf destillirt; der Phenoläther geht in das Destillat, das Dialkyloxydiphenylmethan<sup>3)</sup> bleibt zurück. Die

---

<sup>3)</sup> Das so erhaltene Dimethoxydiphenylmethan schmolz bei 51°, während der Schmelzpunkt der Dimethoxyverbindung von Staedel (diese Annalen **194**, 323) bei 48—49° und von Edm. ter Meer (ebenda) bei 52° angegeben wird; das Diäthoxydiphenylmethan schmolz bei 36° (nach Staedel bei 38—39°).

saure Flüssigkeit wird alkalisch gemacht und das sich abscheidende Oel mit Wasserdampf destillirt; das nicht in Reaction getretene aromatische Amin geht in das Destillat; im Rückstande bleibt das mit Wasserdämpfen nur sehr wenig flüchtige alkyloxybenzylsubstituirte Amin als helles, in der Kälte bald erstarrendes Oel. Durch Krystallisation aus Alkohol oder Holzgeist erhält man die substituirten Amine in reinem Zustande; unter stark vermindertem Luftdruck können sie ohne Zersetzung destillirt werden.

## II. Eigenschaften der alkyloxybenzylirten Amine.

a. *p-Methoxybenzylanilin* oder *p-Anisylanilin*. Aus Methyl- oder Aethylalkohol krystallisirt die Base in Prismen; ihr Schmelzpunkt wurde, übereinstimmend mit den Angaben von O. Fischer und Steinhart<sup>4)</sup>, bei 64,5° gefunden.

0,111 g, in schwefelsaurer Lösung mit Kaliumbichromat oxydirt, gaben 0,322 CO<sub>2</sub> und erforderten zur Neutralisation des Ammoniaks 4,9 ccm <sup>1</sup>/<sub>10</sub> n-Salzsäure.

	Berechnet für	Gefunden
	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> .NH.CH <sub>2</sub> .C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> .OCH <sub>3</sub>	
C	78,8	79,1
N	6,6	6,2

Den Schmelzpunkt des *Phenylanisylnitrosamins* fand ich abweichend von O. Fischer und Steinhart<sup>5)</sup>, welche 104° angeben, bei 100—100,5°.

Das *Acetyl-p-anisylanilin*, durch Erhitzen der Base mit Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbade erhalten, krystallisirt aus Aether-Ligroin in farblosen Aggregaten vom Schmelzp. 54°.

0,1466 g gaben 0,4072 CO<sub>2</sub> und erforderten 5,7 ccm <sup>1</sup>/<sub>10</sub> n-Salzsäure.

	Berechnet für	Gefunden
	$\begin{array}{l} \text{CO.CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3 \end{array}$	
C	75,3	75,8
N	5,5	5,5

<sup>4)</sup> Diese Annalen **241**, 337.

<sup>5)</sup> Diese Annalen **241**, 338.

b. *p*-Aethoxybenzylanilin oder *p*-Phenetylanilin krystallisirt aus Methylalkohol in Blättchen vom Schmelzp. 65°.

0,1651 g gaben 0,4812 CO<sub>2</sub> und erforderten 7,42 ccm  $\frac{1}{10}$  n-Salzsäure.

	Berechnet für	Gefunden
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> .NH.CH <sub>2</sub> .C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> .OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
C	79,2	79,5
N	6,2	6,3

Nitrosamin und Acetylverbindung konnten nur als Oele, nicht in festem Zustande erhalten werden.

c. *p*-Methoxybenzyl-*o*-toluidin oder *p*-Anisyl-*o*-toluidin. Schmelzpunkt (55°) und Löslichkeitsverhältnisse wurden übereinstimmend mit den Angaben von O. Fischer und Steinhart<sup>6)</sup> gefunden.

0,1638 g gaben 0,4768 CO<sub>2</sub> und erforderten 7,05 ccm  $\frac{1}{10}$  n-Salzsäure.

	Berechnet für	Gefunden
	CH <sub>3</sub> .C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> .NH.CH <sub>2</sub> .C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> .OCH <sub>3</sub>	
C	79,2	79,4
N	6,2	6,1

Nitrosamin und Acetylverbindung blieben ölig.

d. *p*-Aethoxybenzyl-*o*-toluidin oder *p*-Phenethyl-*o*-toluidin krystallisirt aus Methylalkohol in Blättchen vom Schmelzp. 53°.

0,1532 g gaben 0,4463 CO<sub>2</sub> und erforderten 6,27 ccm  $\frac{1}{10}$  n-Salzsäure.

	Berechnet für	Gefunden
	CH <sub>3</sub> .C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> .NH.CH <sub>2</sub> .C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> .OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
C	79,6	79,5
N	5,8	5,8

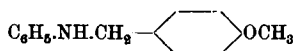
Nitrosamin und Acetylverbindung blieben auch hier ölig.

### III. Constitution der alkyloxybenzylirten Amine.

Das Anisylanilin und das Anisyl-*o*-toluidin erwiesen sich in ihren Eigenschaften als identisch mit jenen Körpern, welche O. Fischer und seine Schüler durch Condensation von Anisaldehyd mit Anilin und *o*-Toluidin und Reduction dieser Con-

<sup>6)</sup> Diese Annalen **241**, 341.

condensationsproducte erhalten haben; sie müssen also die Constitution



haben, und es ist kein Grund vorhanden anzunehmen, weshalb diejenigen substituirten Amine, welche den Phenetylrest enthalten, nicht eine entsprechende Constitution haben sollten.

Um den Beweis der Constitution zu erhärten, wurde überdies das Condensationsproduct von Anhydroformaldehydanilin mit Anisol der Oxydation unterworfen; 5,3 g desselben wurden in einem Kolben mit verdünnter Schwefelsäure übergossen, dann wurde unter gleichzeitigem Durchleiten von Wasserdampf die wässrige Lösung von 5 g Kaliumbichromat zugetropft. Das Destillat wurde mit einer nach E. Fischer<sup>7)</sup> bereiteten Phenylhydrazinlösung geschüttelt und das in Flocken abgeschiedene Hydrazone aus Alkohol umkrystallisirt; durch den Schmelzpunkt von 120—121° wurde es mit dem von O. Rudolph<sup>8)</sup> aus Anisaldehyd und Phenylhydrazin bereiteten Hydrazone identificirt. Aus der Identität folgt, dass bei der Condensation der Anhydroformaldehydamine das Methylen in p-Stellung zur Alkyloxygruppe der Phenoläther eingreift.

Herrn Dr. Erich Winzheimer sage ich für die geschickte Erledigung des experimentellen Theiles besten Dank.

<sup>7)</sup> Ber. d. deutsch. chem. Ges. **17**, 572.

<sup>8)</sup> Diese Annalen **248**, 103.